

GANGLION SENTINELLE ET SENTIBRAS : pour un «staging» axillaire sur mesure

P. CUSUMANO (1) , V. BLERET (1), C. NOS (3), R. HUSTINX (4), H. LILET (2), P. GOMEZ (2),
E. LIFRANGE (1)

RESUME : Le statut des ganglions axillaires est l'un des facteurs pronostiques les plus importants chez les femmes présentant un cancer du sein invasif. L'examen histologique de ces ganglions lymphatiques est la méthode la plus précise pour évaluer l'extension régionale de la maladie. Le curage axillaire (CAX) reste l'approche standard pour les femmes qui ont des ganglions axillaires palpables. Les avantages du CAX comprennent: l'impact sur le taux de récurrence locale et la survie, sa valeur pronostique, et dès lors, son rôle dans le choix des traitements adjuvants. Les complications potentielles du CAX telles que le lymphoedème, les micro-traumatismes des nerfs et l'ankylose de l'épaule, compromettent la mobilité du membre supérieur et la qualité de vie. Pour les patientes qui ont cliniquement un creux axillaire négatif, la biopsie du ganglion sentinelle (GS) offre une alternative moins invasive pour déterminer s'il y a des ganglions positifs. Lorsque le GS est indemne d'infiltration, un CAX n'est pas nécessaire. Le ganglion sentinelle du bras ou Sentibras est une modification récente du CAX qui, comme la biopsie du GS, réduirait ses inconvénients en préservant mieux le drainage lymphatique du membre supérieur.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Chirurgie - Curage axillaire - Ganglion sentinelle - Sentibras*

INTRODUCTION

Les voies lymphatiques de drainage du sein (groupe ganglionnaire axillaire, mammaire interne et supraclaviculaire) sont les régions les plus susceptibles d'être impliquées dans la dissémination loco-régionale du cancer du sein.

Jusqu'à la fin des années 90, le prélèvement des ganglions axillaires par curage (CAX) était une étape incontournable dans la prise en charge des cancers du sein. Les buts du CAX sont un impact direct sur le contrôle de la maladie (récurrence locale et survie globale), sa valeur pronostique et, dès lors, son rôle dans le choix des traitements adjuvants. L'examen histologique des ganglions prélevés lors du CAX est la méthode la plus précise pour évaluer l'extension loco-régionale du cancer du sein.

**SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AND AXILLARY REVERSE MAPPING :
A TAILORING AXILLARY STAGING IN BREAST CANCER**

SUMMARY : The status of the axillary lymph nodes is one of the most important prognostic factors in women with early stage breast cancer. Histologic examination of removed lymph nodes is the most accurate method for assessing spread of disease to these nodes. Axillary lymph node dissection (ALND) remains the standard approach for women who have clinically palpable axillary nodes. The benefits of ALND include its impact on disease control (axillary recurrence and survival), its prognostic value, and its role in treatment selection. However, the anatomic disruption caused by ALND may result in lymphedema, nerve injury, and shoulder dysfunction, which compromise functionality and quality of life. For patients who have clinically negative axillary lymph nodes, sentinel lymph node (SLN) biopsy offers a less morbid method to determine if there are positive nodes, in which case axillary node dissection would be necessary. Patients who are SLN-positive should undergo complete ALND. Axillary reverse mapping (ARM) is a recent improvement of ALND which, like the biopsy of the GS, would reduce morbidity.

KEYWORDS : *Breast cancer - Surgery - Axillary lymph node dissection - Sentinel lymph node biopsy - Axillary reverse mapping*

Depuis les travaux de Giuliano (1), la biopsie élective du ganglion sentinelle (GS) après marquage par un colorant (bleu patenté) et/ou un isotope radioactif (technétium) est de plus en plus employée comme technique alternative afin de sélectionner les cas qui nécessitent un CAX.

FACTEURS INFLUENÇANT L'ATTEINTE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES DANS LE CANCER DU SEIN

Les ganglions axillaires reçoivent 85% du drainage lymphatique de tous les quadrants du sein; le reste se draine vers la chaîne mammaire interne. La probabilité de l'atteinte axillaire est liée à la taille et à l'emplacement de la tumeur, au type histologique, et à la présence d'embolies lymphatiques péri-tumoraux.

La probabilité de l'atteinte axillaire augmente à mesure que la taille de la tumeur primitive augmente (Tableau I).

Les métastases axillaires sont relativement fréquentes, même avec des cancers du sein infiltrants ≤ 1 cm.

(1) Service de Sénologie, CHU de Liège.
(2) Service de Médecine Nucléaire, CHC Saint Joseph, Liège.
(3) Service de Chirurgie Gynécologique, Hôpital Européen G. Pompidou, APHP-Paris, France.
(4) Service de Médecine Nucléaire, CHU de Liège.

TABEAU I. TAUX D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE EN FONCTION DE LA TAILLE TUMORALE

TNM	Taille tumorale (mm)	% de ganglions axillaires positifs
Tis	<i>In situ</i>	0,8
T1a	2 à 5	5
T1b	6 à 10	16
T1c	11 à 20	28
T2	21 à 50	47
T3	> 50	68
T4	Atteinte paroi thoracique et/ou de la peau cancer inflammatoire	86

Les tumeurs de bas grade (grade 1) ont un taux de métastases axillaires significativement plus bas, comparées aux tumeurs de grade 2 ou 3. Selon les données de la base SCOMBRE, l'incidence de l'atteinte axillaire pour les patients avec des tumeurs de grade 1 et de grade 3, et de taille semblable, était respectivement de 3,4 et 21%.

L'incidence rapportée de métastases axillaires dans les séries de patientes avec un cancer *in situ* est de 0 à 4 %. Cette atteinte est, en général, due à la présence d'un petit foyer non détecté de carcinome invasif.

Les ganglions axillaires sont généralement impliqués dans les tumeurs de la partie latérale plutôt que la partie médiale du sein. Les ganglions mammaires internes drainent de manière significative la partie médiane. Bien que la chaîne mammaire interne s'étende du cinquième espace intercostal à la région rétro-claviculaire, les ganglions des trois premiers espaces sont les plus susceptibles de contenir les métastases. La gestion des ganglions mammaires internes reste controversée, mais les études portant sur l'analyse systématique des ganglions mammaires internes ne plaident pas en faveur de la méthode.

LE CURAGE AXILLAIRE

Le curage axillaire (CAX) et l'examen histologique des ganglions prélevés est la méthode la plus précise pour évaluer l'extension loco-régionale du cancer du sein et établir la stratégie adjuvante.

Cependant, les modifications anatomiques provoquées par le CAX, peuvent avoir des conséquences morbides : le lymphoedème, le traumatisme des nerfs intercostaux et l'ankylose de l'épaule, qui compromettent la mobilité du membre supérieur et la qualité de vie.

L'utilisation du CAX pour la mise au point des patientes, dont l'examen clinique du creux axillaire est normal, est en diminution depuis l'adoption de la technique du GS dans la plupart des centres. Néanmoins, en dépit d'indications élargies pour la technique du GS, le CAX reste nécessaire chez la moitié des femmes traitées pour un cancer du sein.

Le CAX reste indiqué dans les situations suivantes :

- ganglions axillaires palpables;
- patientes présentant un cancer du sein inflammatoire;
- contre-indications du GS;
- GS positif à l'examen anatomopathologique (macrométastases ≥ 2 mm).

Le creux axillaire est divisé en trois niveaux basés sur la position des ganglions par rapport au muscle petit pectoral, comme décrit en 1955 par Berg (2) :

- niveau I : inférieur et latéral au muscle petit pectoral;
- niveau II : en arrière du muscle petit pectoral et au-dessous de la veine axillaire;
- niveau III (ou infraclaviculaire) : au-dessus et en dedans du muscle petit pectoral, contre la paroi thoracique; leur atteinte est de mauvais pronostic et change la stadification. L'atteinte des ganglions du niveau III confère automatiquement un statut pN3.

Généralement, un CAX comprenant le niveau I et II est la procédure habituelle pour l'évaluation axillaire. Le prélèvement des ganglions devrait être effectué pour optimiser le contrôle local si plusieurs ganglions axillaires macroscopiquement envahis sont identifiés en peropératoire. Il est recommandé de prélever une dizaine de ganglions axillaires. En pratique, tous les ganglions palpables en peropératoire sont prélevés.

Le nombre de ganglions axillaires positifs affecte la stadification de la maladie et influence également le taux de récurrence loco-régionale (3-5); l'impact du CAX sur la survie est moins établi (6, 7).

Les complications majeures du CAX, peu fréquentes, comprennent le traumatisme ou la thrombose de la veine axillaire et les traumatismes des nerfs moteurs (grand dorsal et grand dentelé). Par contre, le lymphoedème du membre supérieur est plus commun et redouté par la plupart des patientes.

D'autres complications, dites mineures, sont la formation d'un sérome ou lymphocèle, l'ankylose de l'épaule, la perte de sensation dans

le territoire du nerf inter-costobrachial (face interne du bras), et l'œdème transitoire du bras et du sein (8).

DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE

La technique du GS est basée sur l'observation que les cellules tumorales quittant une tumeur du sein se propagent à un ou quelques ganglions lymphatiques préférentiels, dits sentinelles, avant d'impliquer les autres ganglions du creux axillaire. L'injection d'un colorant bleu lymphophile et/ou d'un colloïde radioactif autour de la tumeur permet l'identification d'un ou de quelques GS chez la majorité des patientes. L'absence d'envahissement métastatique du ganglion sentinelle est prédictive du statut des autres ganglions axillaires avec un faible taux de faux négatifs (< 5 – 10%).

Chez les patientes avec un creux axillaire cliniquement négatif, le GS identifie les patientes sans atteinte des ganglions axillaires, et ne nécessitant pas de chirurgie plus étendue. Plusieurs études ont prouvé que le risque de morbidité du bras, en particulier le lymphoedème, les atteintes sensorielles, et les déficits d'abduction d'épaule, sont significativement moins fréquents pour la technique du GS, qu'avec la dissection axillaire standard. Ainsi, le risque de lymphoedème après 12 mois a été rapporté à 2% après GS seul, par rapport à 13% après GS et curage axillaire complémentaire dans l'étude Z-0011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) (9).

La majorité des centres ont adopté le GS en tant que moyen standard d'évaluation du statut axillaire. Dans une étude portant sur plus de 490.000 femmes traitées pour un cancer du sein, l'utilisation de la technique du GS est passée de 27 à 66% de 1998 à 2005 aux Etats-Unis (10). Les mêmes tendances ont été rapportées au Canada et au Royaume-Uni. Le GS est reconnu comme une alternative au CAX pour le diagnostic des métastases axillaires chez les patientes présentant un cancer du sein précoce avec un creux axillaire cliniquement négatif, par la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) (11), le groupe des Experts de l'International Expert Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer (12), et d'autres sociétés scientifiques.

En dépit de la variabilité des critères de sélection et des techniques chirurgicales, un GS est identifié dans approximativement 96 pour cent de cas, et prédit le statut des ganglions axillaires restants dans ≥95% des cas, dans la plupart des

séries (13, 14). Le taux de faux négatifs du GS a été rapporté initialement entre 5 et 10% (sensibilité de 90 à 95%), mais des taux inférieurs sont possibles avec des chirurgiens expérimentés après une période d'apprentissage.

Le risque potentiel du GS est un résultat faussement négatif, qui pourrait augmenter le taux de récurrence axillaire. Malgré un taux de faux négatifs d'approximativement 5 à 10% avec la technique du GS, plusieurs études suggèrent que les taux de récurrences axillaires restent bas (entre 0 et 4,5%).

L'étude NSABP B-32 a validé la technique du GS dans le cancer du sein. Cette étude randomisée portant sur 5.611 patientes, a comparé, après identification du GS, la réalisation d'un CAX systématique à sa réalisation chez les seules patientes présentant un GS métastatique. On n'a observé aucune différence significative dans le contrôle régional, la survie globale, ou la survie sans récurrence entre les 2 groupes lors d'un suivi médian d'au moins huit ans (15, 16). Dans cette étude, le GS est identifié dans 97% des cas et le taux de faux négatifs est de 9,8%.

Les indications actuelles du GS sont (17 :

- le cancer du sein invasif ou micro-invasif, si l'examen clinique de l'aisselle est négatif, la tumeur est unique et qu'elle mesure moins de 2 cm (18);
- le GS peut être réalisé chez les patientes présentant un cancer *in situ* (DCIS) dans l'hypothèse d'un foyer (micro)invasif méconnu, d'autant plus fréquent que l'*in situ* est étendu et de haut grade.

Si la technique d'identification du GS échoue ou lorsque des ganglions suspects sont palpés après le prélèvement des GS, le chirurgien réalise un CAX pour compléter la stadification et assurer le contrôle loco-régional.

La biopsie du GS demeure controversée dans les situations cliniques suivantes :

- cancer du sein chez l'homme (absence d'évaluation);
- cancer du sein multicentrique;
- la grossesse;
- chirurgie antérieure sur le sein ou le creux axillaire.

AXILLARY REVERSE MAPPING (ARM) OU GANGLION SENTINELLE INVERSÉ OU SENTIBRAS (19)

Mettre en évidence sélectivement les ganglions du membre supérieur lors du curage axillaire (CAX) ou Cartographie AXillaire inversée

(ou Axillary Reverse Mapping – ARM, ou Senti-bras) implique de prélever les ganglions drainant le sein, mais de laisser intacte la chaîne lymphatique principale assurant le drainage du membre supérieur.

Le but de la procédure Sentibras est de réduire le taux de lymphoedème chez les patientes pour lesquelles un CAX est indiqué.

Cette nouvelle technique chirurgicale validée dans un premier temps sur modèle animal est le centre d'intérêt d'études récentes.

L'hypothèse de base est que les GS du membre supérieur sont différents de ceux du sein, et qu'il ne sont pas atteints si les ganglions axillaires du sein sont métastatiques. Elle est basée sur la description, par plusieurs anatomistes, d'un groupe de ganglions situés dans la partie latérale et haute du creux axillaire, groupe brachial, spécifique au drainage lymphatique du membre supérieur.

La procédure d'identification du Sentibras nécessite l'injection d'un traceur lymphatique dans un espace interdigital afin de visualiser le drainage lymphatique du bras. La première série a été exécutée en 2008 par Claude Nos et coll., utilisant pour l'injection un colorant bleu. Cette étude princeps a démontré la faisabilité de la technique. Elle suggère qu'en cas d'envahissement métastatique, des ganglions axillaires, le(s) Sentibras, sont indemnes (19).

En 2006, une deuxième série a débuté avec deux nouveaux objectifs : améliorer le taux de détection du Sentibras par injection d'un radio-isotope et confirmer que les ganglions du bras ne sont pas métastatiques en cas d'atteinte des ganglions axillaires drainant le sein.

INJECTION DE L'ISOTOPE ET TECHNIQUE CHIRURGICALE

La veille de la chirurgie, la patiente reçoit une injection d'isotope dans un espace interdigital de la main homolatérale. Nous employons un traceur nanocolloïdal marqué avec du technetium-99.

Deux techniques différentes d'injection pour la main ont été étudiées :

- une injection simple de 60 MBq (volume 0,2 ml) dans le premier espace interdigital;
- ou, deux injections distinctes avec deux seringues distinctes de 40 MBq (volume 0,2 ml) dans les deuxième et troisième espaces interdigitaux.

Une lymphoscintigraphie est réalisée 45 minutes après l'injection.

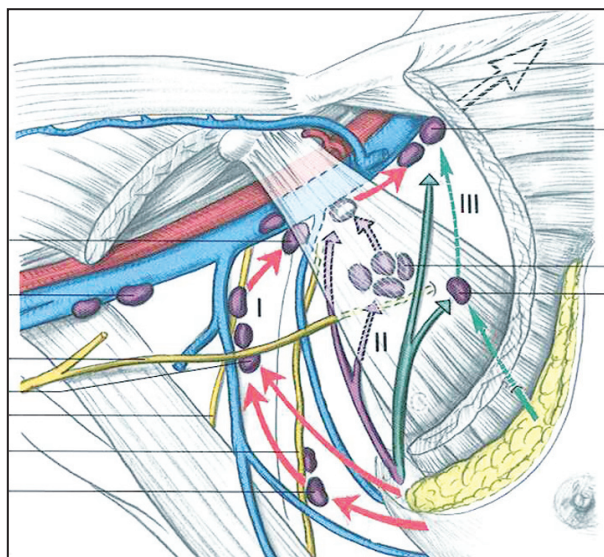


Figure 1. Niveaux de Berg (1955)

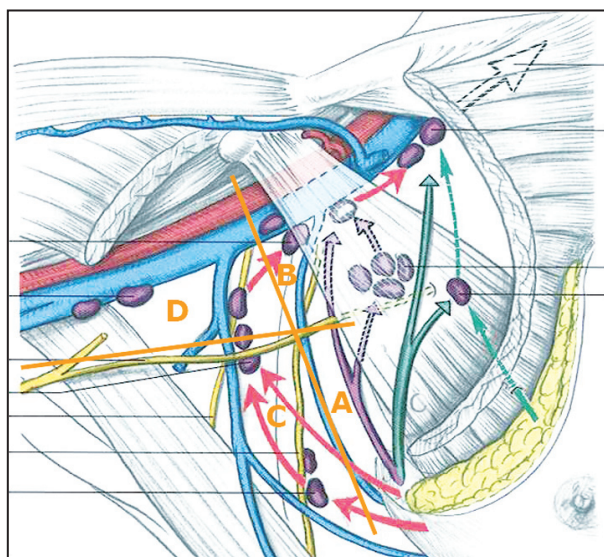


Figure 2. La croix axillaire – Nos (2010) (20).

Après avoir réalisé la tumorectomie ou la mastectomie, le chirurgien commence la procédure du Sentibras, en ouvrant le fascia axillaire. Cette technique est basée sur une nouvelle classification anatomique décrite ci-après.

La première étape importante est l'identification du second nerf inter-costobrachial. Tout en préservant le nerf, la dissection est réalisée du dedans vers le dehors, séparant les ganglions situés au-dessus et en dessous du nerf. La sonde gamma est employée pour identifier le premier

ganglion radioactif drainant le membre supérieur. Ce ganglion est trouvé dans 9 cas sur 10 au-dessus du deuxième nerf intercostal et en dehors de la veine mammaire externe (Zone D de la figure 2). Bien qu'il existe un ganglion dominant, on décrit parfois plusieurs ganglions chauds.

NOUVELLE CLASSIFICATION ANATOMIQUE DE L'AISELLE (18)

Une nouvelle classification anatomique de la partie inférieure de l'aisselle (les niveaux I et II de Berg) est décrite par C. Nos dans la figure 1 pour mieux comprendre les drainages lymphatiques spécifiques, mais contigus du sein et du bras. La classification anatomique est basée sur l'intersection de deux points de repère anatomiques constants au milieu du niveau I de Berg : verticalement, la veine thoracique latérale (VTL) et, horizontalement, le deuxième nerf inter-cos-tobrachial (NICB).

Ces deux structures forment une croix qui crée quatre zones (Fig. 2).

CONCLUSION

Depuis l'introduction du GS, la chirurgie axillaire suit la tendance peu invasive de la chirurgie contemporaine. Le Sentibras et la nouvelle classification anatomique du creux axillaire confirment ce souci de précision et de réduction du risque de lymphoedème du membre supérieur, dont l'objectif principal, est l'amélioration de la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al.— Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011, **305**, 569-575.
- Berg JW.— The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*, 1955, **8**, 776-778.
- Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al.— The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1981, **152**, 765-772.
- Graverson HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, et al.— Breast cancer : risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol*, 1988, **14**, 407-412.
- Fowle B, Solin LJ, Schultz DJ, et al.— Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, **17**, 703-710.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al.— Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, **366**, 2087-2106.
- Punglia RS, Morrow M, Winer E, et al.— Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 2399-2405.
- Kwan W, Jackson J, Weir LM, et al.— Chronic arm morbidity after curative breast cancer treatment : prevalence and impact on quality of life. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 4242-4248.
- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al.— Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3657-3663.
- Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al.— Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst*, 2008, **100**, 462-474.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.— American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 7703-7720.
- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee.— Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*, 2002, **94**, 2542-2551.
- Mabry H, Giuliano AE.— Sentinel node mapping for breast cancer : progress to date and prospects for the future. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007, **16**, 55-70.
- Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al.— Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*, 2010, **17**, 1854-1861.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.— Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. ASCO 2010; Abstract LBA505. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 18s, (suppl; abstr LBA505).
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.— Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 927-933.
- Bleret V, Ghuysen V, Milet J, et al.— Validation de la technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 37-42.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on August 06, 2010).
- Nos C, Kaufmann G, Clough KB, et al.— Combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Ann Surg Oncol*, 2008, **15**, 2550-2555.
- Clough KB, Nasr R, Nos C, et al.— New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surgery*, 2010, **97**, 1659-1665.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Cusumano, Service de Sénologie CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gcusumano@chu.ulg.ac.be